

JP99
5298

10 DEC 1999

WIPO PCT

PCT/JP99/05298

30.11.99

09/806823

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

EU

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日
Date of Application:

1998年10月 5日

出願番号
Application Number:

平成10年特許願第282378号

出願人
Applicant(s):

エーザイ株式会社

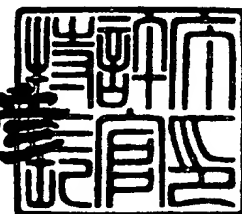
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

1999年11月12日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特平11-3078767

【書類名】 特許願

【整理番号】 EP98IM1002

【提出日】 平成10年10月 5日

【あて先】 特許庁長官 殿

【国際特許分類】 A61K47/00

【発明の名称】 ホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤

【請求項の数】 9

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市春日 1-6-2 サンヒルズやまのい 503

 【氏名】 振津 尚夫

【発明者】

 【住所又は居所】 茨城県つくば市松代 5-2-27

 【氏名】 加藤 晃良

【発明者】

 【住所又は居所】 愛知県犬山市大字羽黒字成海郷 12-20

 【氏名】 大脇 孝行

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県深谷市上柴町西 5-13-8 ドリーム花水木 1-212

 【氏名】 安井 将展

【特許出願人】

 【識別番号】 000000217

 【郵便番号】 112

 【住所又は居所】 東京都文京区小石川 4丁目 6番 10号

 【氏名又は名称】 エーザイ株式会社

 【代表者】 内藤 晴夫

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 004983

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

【書類名】明細書

【発明の名称】ホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤

【特許請求の範囲】

【請求項1】サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤と糖類とを含有してなる口腔内速崩壊性錠剤

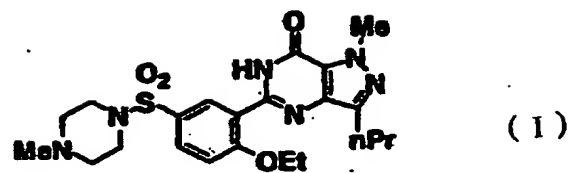
【請求項2】サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤、糖類及び結合剤を含有してなる口腔内速崩壊性錠剤

【請求項3】サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤に糖類を混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合後、圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤の製造方法

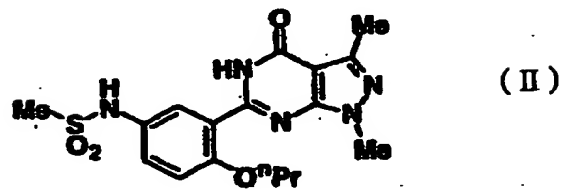
【請求項4】サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤に糖類を混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合後、鋳型に充填しフィルムを介して圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤の製造方法

【請求項5】サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤が、次式(I)で示される5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1, 6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4, 3-d]ピリミジン-7-オン、次式(II)で示される1, 3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-メタンスルホンアミドフェニル)-1, 5-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-4-オン、次式(III)で示される2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン、次式(IV)で示される(6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2', 1': 6, 1]ピリド[3, 4-b]インドール-1, 4-ジオン、又は次式(V)で示される(3S, 6R, 12aR)-2, 3, 6, 7, 12, 12a-ヘキサヒドロ-2, 3-ジメチル-6-(3, 4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2', 1': 6, 1]ピリド[3, 4-b]インドール-1, 4-ジオンである化合物またはその薬理学的に許容できる塩である請求項1~2記載の口腔内速崩壊性錠剤

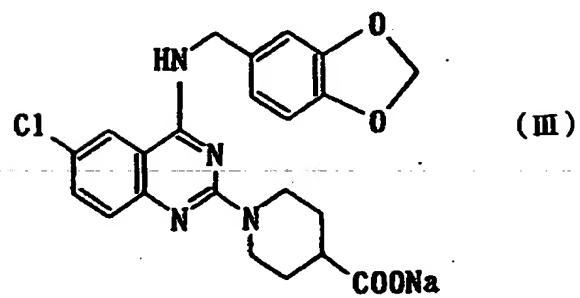
【化 1】



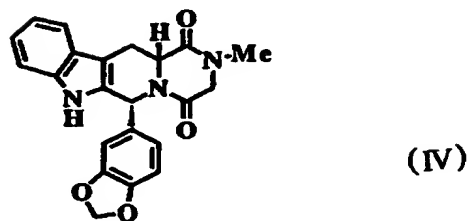
【化 2】



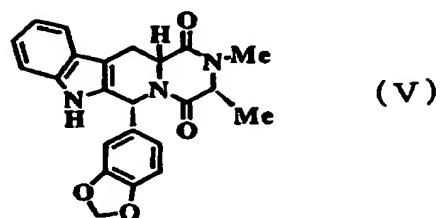
【化 3】



【化 4】



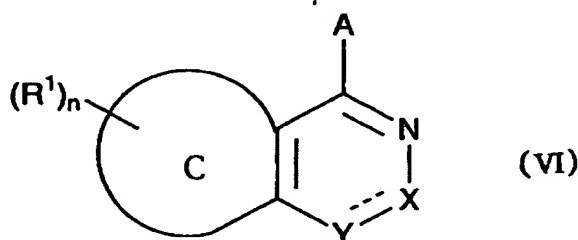
【化 5】



【請求項6】サイクリックGMPホスホジエステラーゼ阻害剤が、次一般式（V I）で表わされる化合物またはその薬理的に許容できる塩である請求項1～2記載の口腔内速崩壊性錠剤

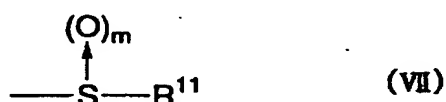
一般式（V I）

【化6】



〔式（V I）中、環Cはヘテロ原子を有していてもよい不飽和5または6員環を意味する。nは0または1～4の整数を意味する。R¹はハロゲン原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよい低級アルコキシ基、置換基を有していてもよいシクロアルキル基、ニトロ基、シアノ基、式—NR²R³（式中、R²およびR³は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基または置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、R²とR³は結合している窒素原子と一緒になって環を形成してもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。）で示される基、式—O—R⁹（式中、R⁹は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、式—S—R¹⁰（式中、R¹⁰は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。）で示される基、式（V I I）

【化7】



(式(VII)中、 R^{11} は水素原子、低級アルキル基、アミノ基を意味する。 m は0または1-2の整数を意味する。)で示される基、保護されていてもよいカルボキシ基を意味する。 n が2-4の場合、 R^1 は独立して上記置換基をとることができる。

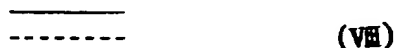
Aは、水素原子、ハロゲン原子、式 $-NR^4R^5$ (式中、 R^4 および R^5 は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基、また、 R^4 と R^5 は結合している窒素原子と一緒に環を形成していてもよい。更にこの環は、置換基を有していてもよい。)で示される基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。

Xは、式 $-NR^6-$ (式中、 R^6 は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。)で示される基、または、式 $-N=$ で示される基を意味する。

Yは、式 $-CO-$ で示される基又は式 $-C(B)=$ [式中、Bは水素原子、ハロゲン原子、式 $-NR^7R^8$ (式中、 R^7 および R^8 は同一または相異なって水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。また、 R^7 と R^8 は、結合している窒素原子と一緒に環を形成していてもよい。またこの環は、置換基を有していてもよい。)で示される基、式 $-O-R^{12}$ (式中、 R^{12} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。)で示される基、式 $-S-R^{13}$ (式中、 R^{13} は水素原子、置換基を有していてもよい低級アルキル基、アシル基、置換基を有していてもよいアリールアルキル基、置換基を有していてもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。)で示される基、置換基を有していてもよいアリール基、置換基を有していてもよいヘテロアリール基、置換基

を有してもよいアリールアルキル基、置換基を有してもよいヘテロアリールアルキル基を意味する。] で示される基を意味する。

【化 8】



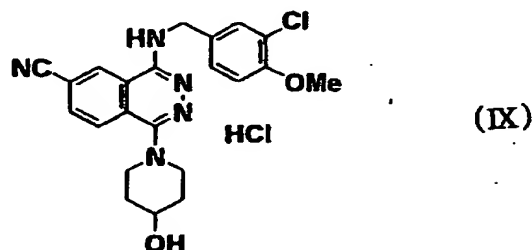
式 (VII) は、二重結合または単結合を意味する。

但し、環 C がベンゼン環の場合、n が 0 を除く。}

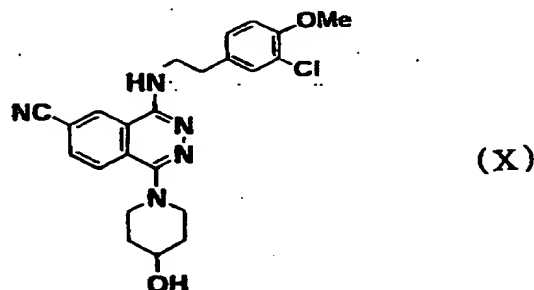
で示される縮合ピリダジン系化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項 7】一般式 (VI) で表わされる化合物が、次式 (IX) で表わされる 4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ) フタラジン塩酸塩、又は、式 (X) で表わされる 4-(3-クロロ-4-メトキシフェネチル) アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ) フタラジン塩酸塩である請求項 6 記載の口腔内速崩壊性錠剤

【化 9】



【化 10】



【請求項 8】糖類がマンニトール、ショ糖、乳糖、トレハロース、キシリトール、エリスリトール、グルコース、デンプン、デキストリンから選ばれる 1 種以上の糖類である請求項 1～2 記載の口腔内速崩壊性錠剤

【請求項 9】サイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤が、式 (I) で示されるシルデナフィル又は一般式 (VI) で表わされる化合物またはその薬理的に許容できる塩である請求項 4 記載の口腔内速崩壊性錠剤の製造方法

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、勃起機能不全改善作用を有するホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤およびその製造方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

サイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ、タイプ V 阻害作用を有するピラゾロピリミジノン類化合物は、経口投与により、勃起機能不全の治療に有用であることが、特表平 9-503996 号公報に報告されている。また、その分類に属する式 (I) で示される 5-[2-エトキシ-5-(4-メチル-1-ピペラジニルスルホニル)-フェニル]-1-メチル-3-n-プロピル-1,6-ジヒドロ-7H-ピラゾロ[4,3-d]ピリミジン-7-オン{一般名:シルデナフィル}は、経口投与した場合でも少なくとも 2 時間の薬効持続は確実である (British J. Urology, 78, 257-261 (1996)) ことから、従来、泌尿器科で行われていた塩酸パパベリンやプロスタグランジン E₁ の陰茎海綿体内への注射療法に置き換わる実用性の高い勃起機能不全の薬物療法となり得る可能性が高い。また、サイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ、タイプ V 阻害作用を有する化合物として、特開平 7-70128 号公報には式 (II) で示されるピラゾロピリミジノン誘導体{1,3-ジメチル-6-(2-プロポキシ-5-メタンスルホンアミドフェニル)-1,5-ジヒドロピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-4-オン}が開示され、WO 97/03675 には式 (IV) で示される化合物{(6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2-メチル-6-(3,4-メチレンジオキシフェニル)-ピラジノ[2',1':6,1]ピリド[3,4-b]インドール-1,4-ジオン}及び式 (V) で示される化合物{(3S, 6R, 12aR)-2,3,6,7,12,12a-ヘキサヒドロ-2,3-ジメチル-6-(3,4-メチレンジオキ

シフェニル)-ピラジノ[2', 1' : 6, 1]ピリド[3, 4-b]インドール-1, 4-ジオン}が明らかにされている。

さらに、WO93/07124号公報には式(III)で示される化合物{2-(4-カルボキシピペリジノ)-4-(3, 4-メチレンジオキシベンジル)アミノ-6-クロロキナゾリン}が明らかにされている。また、特開平10-114657号公報で示される一般式(VI)で表わされる縮合ピリダジン系化合物は、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ、タイプV阻害作用を有し、勃起機能不全治療薬として有用である。

勃起機能不全症の潜在的患者は、我国においては約300万人、米国においては約2000万人と言われている。また、米国の勃起機能不全症患者は、50歳までは男性人口の2~7%にすぎないが、この割合は加齢と共に増加し、50歳代男性の15%、60歳代の男性の30%強が、本疾患に該当すると報告されている。その大多数は、器質性の障害に由来するものであり、今後の高齢化社会到来を控えて、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤の経口製剤が、勃起機能不全症患者のクオリティ・オブ・ライフ(QOL)向上に果たす役割は極めて大きいと言える。

しかし、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する通常の経口製剤を服用した場合には、高齢者は嚥下能力が低い為、例えば、錠剤の服用が困難であったり、散剤や顆粒剤が口腔内に付着したり入れ歯に入ったり、一部をこぼしたりすることが考えられる。

このような高齢者の立場に立って考える時、「人間の最も根元的な欲求である性欲のコントロールを具現化できる一手段」となり得る「服用が容易で、飲み易く、しかも取り扱い易い勃起機能不全治療製剤」は極めて要望が高い。また、健常な成人においても、水なしで場所を選ばずに服用できる勃起機能不全治療製剤は、そのQOL向上に大きく貢献するものである。

【0003】

一方、服用後に、口腔内で迅速に崩壊する錠剤として、口腔内速崩壊性錠剤が知られており、水なしでも容易に服用できる為、高齢者や小児などの嚥下機能が十分に働かない人に適した剤形として最近注目されている。

口腔内速崩壊性錠剤は、例えば、湿潤粉体を用いて調製されることが知られている。湿潤粉体を、打錠工程を経ることなく乾燥させて口腔内速崩壊性錠剤を調製する方法としては、例えば、特開平5-511543号公報に「活性成分と乳糖及び/又はマンニトールからなる糖類と寒天からなる口腔内速崩性の固形製剤」が開示されている。

一方、成型器に充填した湿潤粉体を圧縮成型して調製される口腔内速崩壊性錠剤としては、例えば、特開平5-271054号公報には「薬効成分と糖類と前記糖類の粒子表面が湿る程度の水分を含む混合物を打錠する口腔内速崩壊性錠剤の製造法」が、特開平9-48726号公報には「薬物と糖類、糖アルコール、水溶性高分子から成り、加湿、成型されることによりなる口腔内速崩壊性錠剤」が、特開平6-218028号公報には「薬物に糖類、賦形剤等と混合し、水及び/又は有機溶媒を添加して練合し、鋳型に充填して圧縮成型する湿製錠およびその製造方法」が開示されている。さらに、口腔内速崩壊性錠剤の成型方法として、特開平8-19589号公報に、「湿潤粉体を錠剤成型用の穴に充填し、前記穴の中の湿潤粉体の少なくとも一方の面を張り付き防止フィルムを介して成型用金型により錠剤の形に成型することを含む錠剤製造方法及びその錠剤製造装置」に関する発明が開示されている。

しかしながら、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有するこのようなQOL向上に大きく貢献できる製剤及びその製剤の製造法は、未だ報告されていない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】

従って、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する製剤として、勃起機能不全症患者のQOLに貢献できる経口製剤、即ち、高齢者にとって服用が容易であり、嚥下能力のある成人においても水なしで服用が可能な経口製剤及びその製造方法の開発が、非常に待ち望まれている。具体的には、口腔内での迅速な崩壊性と溶解性を有し、しかも、保存時には形状を保持できる強度を併せ持つサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤含有の口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法である。

しかし、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤及びその製造法に関しては、勃起機能不全患者に高齢者が多く要望が極めて大きいにもかかわらず、未だ開発されていない。

以上のような状況に鑑み、本発明者らは、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤と糖類を含有してなる崩壊性に優れる口腔内速崩壊性錠剤並びにその製造法を探索すべく鋭意研究を行った。その結果、以下に示す構成により所期の目的を達成できることを見だし、本発明を完成した。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明は、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤と糖類とを含有してなる口腔内速崩壊性錠剤である。

本発明は、また、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤、糖類及び結合剤を含有してなる口腔内速崩壊性錠剤である。

さらに本発明は、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤と糖類を混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合後、圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法である。

また、本発明は、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤と糖類を混合し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合後、鋳型に充填しフィルムを介して圧縮成型してなる口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法である。

【0006】

本発明におけるサイクリックGMPホスフォジエステラーゼ、タイプV阻害剤としては、例えば、式(1)のシルデナフィルに代表されるピラゾロピリミジノン類化合物(特表平9-50396号公報)、式(II)で示されるピラゾロピリミジノン誘導体(特開平7-70128号公報)、式(IV)及び式(V)で示される化合物(WO97/03675号公報)、式(III)で示される化合物(WO93/07124号公報)またはその薬理学的に許容できる塩等を挙げることができる。また、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ、タイプV阻害剤として、一般式(VI)で示される縮合ピリダジン系化合物またはその

薬理学的に許容できる塩（特開平 10-114657 号公報）等も挙げることができる。一般式（VI）で示される縮合ピリダジン系化合物とは、例えば、次式（IX）で表わされる 4-（3-クロロ-4-メトキシベンジル）アミノ-6-シアノ-1-（4-ヒドロキシピペリジノ）フタラジン塩酸塩や式（X）で表わされる 4-（3-クロロ-4-メトキシフェネチル）アミノ-6-シアノ-1-（4-ヒドロキシピペリジノ）フタラジン塩酸塩を挙げることができ、両化合物とも、特開平 8-225541 号公報記載の方法により製造できる。

ただし、本発明におけるサイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤とは、これらの化合物に限定されるわけではない。

【0007】

また、サイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤原薬の平均粒径は、1～100 μm であり、好ましくは 5～70 μm であり、更に好ましくは 5～50 μm である。

【0008】

本発明における糖類とは、水溶性で安定なものであればいずれでも良く、例えば、マンニトール、ショ糖、乳糖、トレハロース、キシリトール、エリスリトール、グルコース、デンプン、デキストリンなどを挙げられる。本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は 2 種以上を組み合わせ用いることもできる。

また、本発明における糖類の配合比は、サイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤の種類によって異なるが、通常、サイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤 1 重量部に対して 2～50 重量部であり、好ましくは 3～40 重量部であり、更に好ましくは 4～30 重量部である。

糖類の平均粒径は、1～100 μm であり、好ましくは 5～70 μm であり、更に好ましくは 5～50 μm である。

【0009】

本発明における口腔内速崩壊性錠剤中には、必要に応じて、結合剤を含有させることができる。

結合剤としては、例えば、ポリビニルピロリドン、マクロゴール、ヒドロキシ

プロピルメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、ゼラチン、メタアクリル酸コポリマー、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、アルファ化デンプン、プルランなどが挙げられる。本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は2種以上を組み合わせ用いることもできるが、特にポリビニルピロリドンが望ましい。

また、本発明における結合剤の配合比は、通常、錠剤1重量部に対して0.001~0.1重量部であり、好ましくは0.005~0.05重量部であり、所望の崩壊性、硬度になるように、適宜増減できる。尚、結合剤は、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤と糖類の混合物に、粉体として添加しても良いし、有機溶媒、精製水又は含水有機溶媒に溶解させて添加しても良い。

【0010】

本発明における口腔内速崩壊性錠剤とは、服用後に、口腔内で迅速に崩壊する錠剤であり、水なしで容易に服用できる。口腔内速崩壊性錠剤中には、先に述べた糖類及び結合剤以外にも、必要に応じて、通常用いられる賦形剤、滑沢剤、崩壊剤、甘味剤及び/又は着色剤などを加えることができる。

口腔内速崩壊性錠剤は、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤に糖類及び結合剤を混合し、必要に応じて、通常用いられる賦形剤、滑沢剤、甘味剤、着色剤、崩壊剤などを加えて、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合後、鋳型に充填し、圧縮成型して調製される。この製剤化助剤を添加し溶媒を加えて行う練合および造粒操作は、通常用いられる装置により行うことができ、例えば、流動層造粒装置、転動造粒装置、押し出し造粒装置又は噴霧乾燥装置を使用することができる。

【0011】

賦形剤としては、例えば、結晶セルロース、エチルセルロース、デキストリン、種々シクロデキストリン（ α -シクロデキストリン、 β -シクロデキストリン、 γ -シクロデキストリン）およびその誘導体、プルランなどを挙げることができる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、タルクなどが挙げられ、甘味剤としては、例えば、アスパルテム、カンゾウ、サッカリン、サッカリンナトリウムなどが挙げられ、着色剤としては、例えば、黄色三二酸化鉄、黄酸化鉄、食用黄色 4 号、食用黄色 5 号、食用黄色 4 号アルミニウムレーキ及びベンガラ、三二酸化鉄、食用赤色 2 号、食用赤色 3 号及び食用赤色 102 号などが挙げられる。本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は 2 種以上を組み合わせて配合しても良い。

崩壊剤としては、例えば、軽質無水ケイ酸、結晶セルロース、クロスポビドン、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、ケイ酸カルシウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、ヒドロキシプロピルスターチ、カルボキシメチルスターチナトリウム、部分アルファ化デンプン、アルギン酸ナトリウムなどが挙げられる。本発明においては、これらを単独で用いることもできるし、又は 2 種以上を組み合わせて用いることもできる。

【0012】

本発明において、サイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤に糖類を混合し、さらに必要に応じて結合剤を添加し、有機溶媒、水又は含水有機溶媒で練合した湿潤粉体を、錠剤の形に成型し乾燥することにより、口腔内速崩壊性錠剤を得ることができる。

ここで、サイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤に、糖類を添加して調製した混合物を練合する際に用いる溶媒は、有機溶媒、精製水又は含水有機溶媒であればいずれを用いても良い。かかる有機溶媒若しくは含水有機溶媒において使用する有機溶媒としては、例えば、エタノール、メタノール、プロパノール、イソプロパノールなどが挙げられるが、好ましくは、エタノールである。

また、含水有機溶媒とは、水と有機溶媒の混合溶液であり、その配合比率は自由に選択することができる。含水有機溶媒中の有機溶媒の配合比は、通常、含水有機溶媒 1 重量部に対して 0.05~0.99 重量部であり、好ましくは 0.2~0.98 重量部であり、更に好ましくは 0.25~0.98 重量部である。

【0013】

サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する湿潤粉体の成型に関しては、必要により、充填された練合物の上面と下面に、滑沢剤を塗布することにより圧縮工程でのはりつきが防止できるが、より効率的にかつ容易に製造する為には、特開平8-19589号公報において開示されている錠剤製造装置を使用することが望ましい。即ち、湿潤粉体を、当該錠剤製造装置の錠剤成型用の鑄型に充填し、前記鑄型の中の湿潤粉体の少なくとも一方の面を張り付き防止フィルムを介して成型することにより、湿潤粉体が成型用金型等に張り付くのを防止して、効率良く、速崩壊性錠剤を製造することが可能となるのである。

本発明において、混合物を練合後の湿潤粉体の圧縮成型時、又は鑄型に充填し張り付き防止フィルムを介して打錠時に加圧する圧力は、通常2~150kg/cm²であり、好ましくは2~100kg/cm²であり、更に好ましくは3~50kg/cm²である。

【0014】

本発明における圧縮成型後又は打錠後の乾燥温度は、通常15~80℃であり、好ましくは20~75℃であり、更に好ましくは30~70℃である。

【0015】

本発明に係る製造方法により得られる口腔内速崩壊性錠剤の錠剤硬度は、通常1~15kgであり、好ましくは1.5~10kg/cm²であり、更に好ましくは2~6kgである。また、口腔内速崩壊性錠剤の口中崩壊時間は、通常0.05~3分であり、好ましくは0.05~1分であり、更に好ましくは0.1~0.5分である。

【0016】

本発明における練合した湿潤粉体の水分量は、練合物中に0.01~25重量%であり、好ましくは0.1~20重量%、更に好ましくは0.1~15重量%である。

【0017】

本発明に係る口腔内速崩壊性錠剤は、例えば、次のようにして製造することができる。例えば、サイクリックGMPホスフォジエステラーゼ阻害剤である式(I)で示されるシルデナフィル75gとマンニトール340.8gをミキサー内で十分に混合する。この混合物に、4.2gのポリビニルピロリドンK30を5

8. 8 g の 55% エタノール溶液に溶解させた含水エタノール溶液を加えて、約 3 分間練合する。次に、この練合物を、例えば、特開平 8-19589 号公報において開示されている錠剤製造装置を用いて、鋳型に充填しフィルムを介して径 9.5 mm の杵で 35 kg/cm² の圧縮圧で、圧縮成型する。この成型物を、50℃ の乾燥機内で約 2 時間の乾燥を行うことにより、一錠 (280 mg) 中にシルデナフィル 50 mg を含む口腔内速崩壊性錠剤を製造することができる。

【0018】

【発明の効果】

本発明によると、勃起機能不全改善作用を有するサイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有し、口腔内での速い崩壊性、溶解性及び適度な強度を有する口腔内速崩壊性錠剤の製造が可能である。その効果例を以下に示す。

実験例

【0019】

本願発明に係る錠剤の良好な錠剤物性

式 (IX) で表わされるフタラジン誘導体化合物 {4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ) フタラジン塩酸塩} 1.5 g とマンニトール 40.08 g をミキサー内で十分に混合後、0.42 g のポリビニルピロリドン K30 を 5.88 g の 55% エタノール溶液に溶解させた含水エタノール溶液を加えて、約 1 分間練合した。この練合物を、圧縮試験機 (島津オートグラフ) を用いて、あらかじめステアリン酸マグネシウムの微量をまぶした径 9.5 mm の杵で、50 kg/cm² の圧縮圧で成型する。この成型物を、60℃ の乾燥機内で約 3 時間の乾燥を行い、一錠 (280 mg) 中に式 (IX) で表わされるフタラジン誘導体化合物 10 mg を含む錠剤を製造した。この錠剤物性を評価した結果、錠剤硬度は 5.59 kg/cm² (n=5 の平均値)、錠剤崩壊時間は 15 秒以内であったことから、この錠剤は、口腔内速崩壊性錠剤として良好な物性を有していることは明らかである。

【0020】

また、上記錠剤の 1 錠について、式 (IX) で表わされるフタラジン誘導体化合物の原薬 10 mg を対照にして、日本薬局方崩壊試験法のパドル法 (50 r.p.

m.) により、日本薬局方崩壊試験液第 1 液 (pH 1.2)、第 2 液 (pH 6.8) 及び精製水の各々 900 ml 中で溶出試験を行った。尚、式 (IX) で表わされるフトラジン誘導体の溶出量は、高速液体クロマトグラフィー法により紫外吸光度計 (測定波長 = 215 nm) で測定した。この溶出試験結果を、図 1 ~ 図 3 に示した。

【0021】

図 1 ~ 図 3 により、本願発明に係るサイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤は、原薬単独と比較して迅速かつ良好な溶出特性を示すことは、明らかである。

【0022】

【実施例】

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明するが、本発明がこれらに限定されるわけではない。

【0023】

実施例 1

サイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤である式 (III) で示されるシルデナフィル 50 g とマンニトール 228 g をミキサー内で十分に混合した。この混合物に、2 g のポリビニルピロリドン K30 を 15 g の 5% エタノール溶液に溶解させた含水エタノール溶液を加えて、約 3 分間練合した。この練合させた湿潤粉体を、特開平 8-19589 号公報に示される方法 (打錠機の錠剤成型用の鑄型に練合物を充填し、前記鑄型の中の湿潤粉体の少なくとも一方の面を張り付き防止フィルムを介して成型用金型により錠剤の形に成型する) で、圧縮成型し、一錠中にシルデナフィル 50 mg を含む錠剤を製造した。

この錠剤の硬度は、約 5 kg/cm² であり、精製水中の崩壊時間は、15 秒以内であった。

【0024】

実施例 2

実施例 1 で得た練合物 280 g に、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース 1.4 g、ステアリン酸マグネシウム 0.1 g を加えて混合し、実施例 1 と同様の

方法により打錠し、一錠中にシルデナフィル 50 mg を含む錠剤を得た。

【0025】

実施例 3

式 (IX) で表わされるフタラジン誘導体化合物 {4-(3-クロロ-4-メトキシベンジル) アミノ-6-シアノ-1-(4-ヒドロキシピペリジノ) フタラジン塩酸塩} 10 g とマンニトール 267 g と 3 g のポリビニルピロリドン K30 をミキサー内で十分に混合した。この混合物に 25% エタノール 40 g を加えて、約 1 分間練合した。この練合物を、張り付き防止フィルムを介して実施例 1 と同様の手法により、一錠中に式 (IX) で示されるフタラジン誘導体 10 mg を含む錠剤を製造した。

【0026】

【図面の簡単な説明】

【図 1】

図 1 は、式 (IX) で表わされるフタラジン誘導体を含有する口腔内速崩壊性錠剤とフタラジン誘導体原薬に関して、日本薬局方第 1 液中における溶出率の推移を示すグラフである。

【図 2】

図 2 は、式 (IX) で表わされるフタラジン誘導体を含有する口腔内速崩壊性錠剤とフタラジン誘導体原薬に関して、日本薬局方第 2 液中における溶出率の推移を示すグラフである。

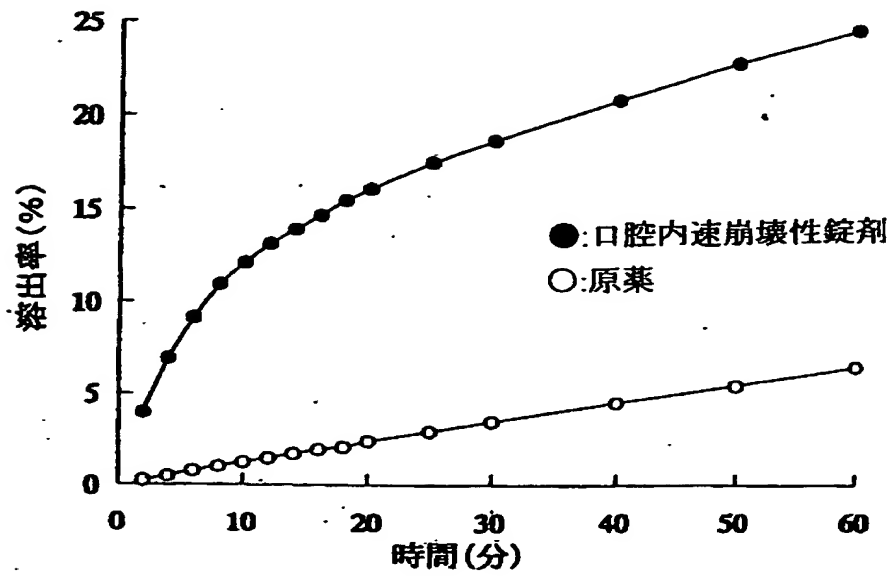
【図 3】

図 3 は、式 (IX) で表わされるフタラジン誘導体を含有する口腔内速崩壊性錠剤とフタラジン誘導体原薬に関して、精製水中における溶出率の推移を示すグラフである。

【書類名】 図面

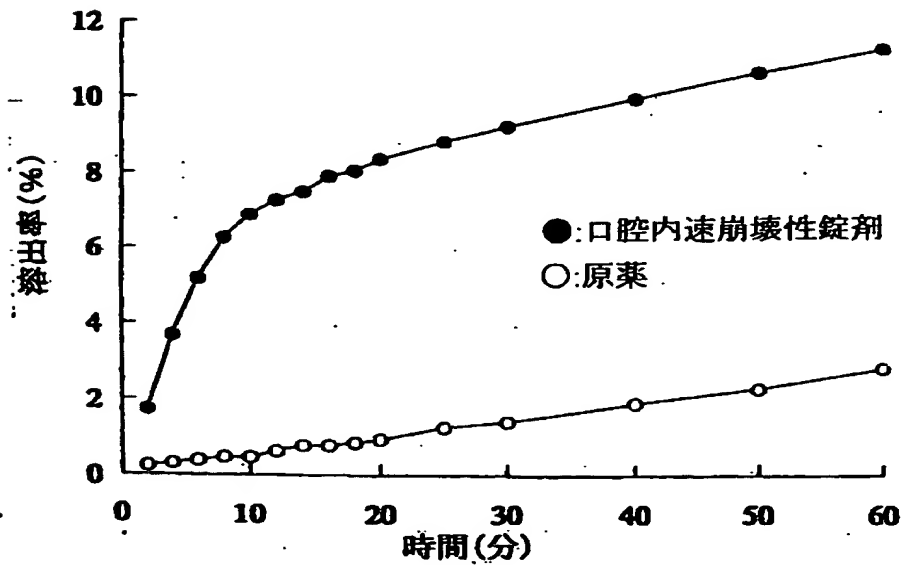
【図1】

式(I X) で表わされるフタラジン誘導体を含む
口腔内速崩壊性錠剤の日本薬局方第1液中における溶出試験



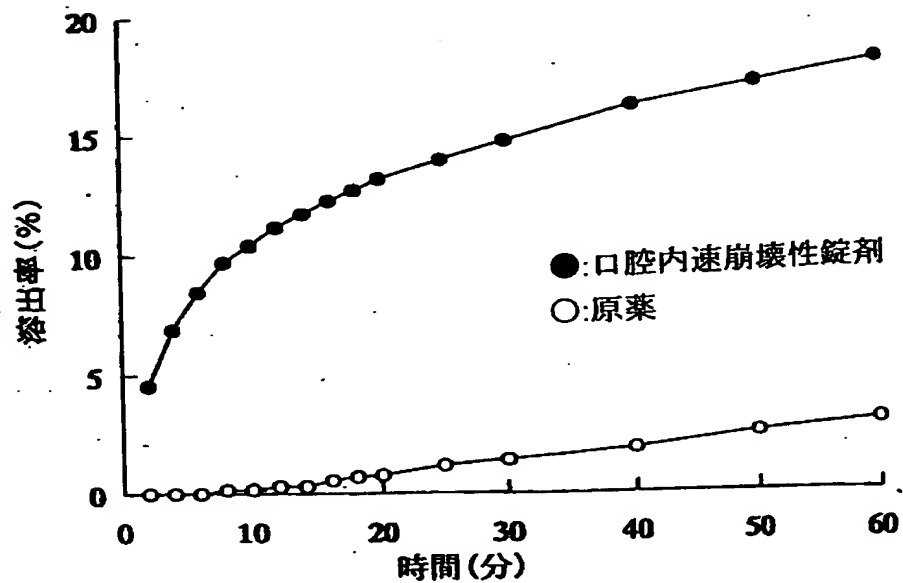
【図2】

式(I X) で表わされるフタラジン誘導体を含む
口腔内速崩壊性錠剤の日本薬局方第2液中における溶出試験



【図 3】

式 (IX) で表わされるフタラジン誘導体を含む
口腔内速崩壊性錠剤の精製水中における溶出試験



【書類名】 要約書

【要約】

【目的】 勃起機能不全改善作用を有するホスフォジエステラーゼ阻害剤を含有する口腔内速崩壊性錠剤およびその製造方法を提供する。

【構成】 サイクリック GMP ホスフォジエステラーゼ阻害剤と糖類とを含有してなる口腔内速崩壊性錠剤及びその製造方法

【選択図】 なし

【書類名】	職権訂正データ
【訂正書類】	特許願

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】	申請人
【識別番号】	000000217
【住所又は居所】	東京都文京区小石川4丁目6番10号
【氏名又は名称】	エーザイ株式会社

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [000000217]

1. 変更年月日 1990年 8月29日
[変更理由] 新規登録
住 所 東京都文京区小石川4丁目6番10号
氏 名 エーザイ株式会社